FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 N° 86

TITRE DE LA THÈSE

Contribution à l'Etude de l'Absorption du Fer

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 19 Mai 1961
pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine
par

Mlle PUJALET-PLAÂ Geneviève
née le 29 Mars 1931
à NEUILLY / SEINE (SEINE)
Ancien Externe des Hôpitaux de Grenoble
Assistante d'Histologie à l'Ecole de Médecine de Grenoble

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0015

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 N°

TITRE DE LA THÈSE

Contribution à l'Etude de l'Absorption du Fer

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 19 Mai 1961
pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine
par

Mle PUJALET-PLAÂ Geneviève
née le 29 Mars 1931
à NEUILLY / SEINE (SEINE)
Ancien Externe des Hôpitaux de Grenoble
Assistante d'Histologie à l'Ecole de Médecine de Grenoble

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

J. LEPINE : Doyen Honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

Professeurs Honoraires

M. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

M. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTUS	Physique Biologique, (détaché à Beyrouth)
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie /Infantile
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique Stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique

M. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergo-
BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie /logie
CREYSSEL Jean	Clinique Traumatologique des Membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie Pathologique
GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie Médicale
GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histoligie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie
MONNET	Bactériologie /Sociale

Professeurs à titre personnel

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
DORCHE	Technologie Pharmaceutique

Professeurs sans chaire

BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CIER J.François	Physiologie
CHATONNET	Physiologie

Maîtres de Conférences-Agrégés

CIER André	Pharmacie et Pharmacologie
PERROT Louis	Chimie organique et Toxicologique
FEROLDI Jacques	Anatomie Pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie Biologique et Médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie

Agrégés en exercice

MM. LECUIRE Jean	Chargé d'enseignement	Neuro-Chirurgie
MATHIEU Jacques		Obstétrique
MARION Joseph		Orthopédie
PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique Médicale
VIGNON Georges	d°	Pathologie Médicale
REVOL Louis	d°	Pathologie Médicale
JAUBERT DE BEAUJEU	d°	Pathologie chirurgicale
GUILLEMIN Georges	d°	Propédeutique chirurgicale
BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
FRANCOIS René	d°	Pédiatrie, puériculture
GUINET Paul		Médecine Générale
SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
MARION Pierre		Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre		Chirurgie Générale
GIGNOUX Marcel		Oto-Rhino-Laryngologie
FREIDEL Charles		Stomatologie
PLAUCHU Marcel		Médecine Générale
TRAEGER Jules		Médecine Générale
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie Médicale
COLIN Marcel	d°	Médecine Légale
GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
DUMONT Martial	d°	Obstétrique
DURAND Louis	d°	Urologie
de MOURGUES Georges	d°	Chirurgie Générale
DESPIERRES Charles	d°	Médecine Générale
FRANCILLON Jacques		Chirurgie Générale
TOLOT François		Médecine du Travail
SAUBIER Eugène		Chirurgie Générale
COLOMB Daniel		Dermatologie
SCHOTT Bernard		Neurologie, Psychiatrie
BONAMOUR Georges		Ophtalmologie

Examinateurs de la thèse

Président : Mr CROIZAT

Assesseurs: Mr BERTOYE

Mr FRANCOIS

Mr MOURIQUAND

A mes Parents

A mes Soeurs

A mes Beaux - Frères

A tous les Miens

A mes Amis

A Monsieur le Professeur CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de LYON

Nous lui sommes très reconnaissante du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la Présidence du Jury de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre très respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BERTOYE

Il a bien voulu accepter de juger ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS

Qu'il soit remercié d'avoir accepté de nous juger et qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé MOURIQUAND

Il nous a initiée à l'Histologie moderne. Son érudition, son goût de la recherche dans un but désintéressé et sa loyauté n'ont cessé de faire notre admiration.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse. Grâce à son aide constante et bienveillante nous avons pu réaliser ce travail qui nous semblait ardu.

Qu'il soit assuré de notre profonde et et très sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ROGET

Professeur de Clinique Médicale infantile
Directeur de l'Ecole de Médecine de Grenoble

Il a été notre premier Professeur d'Histologie. Au cours du semestre passé dans son Service de Pédiatrie dont l'organisation nous a frappée, nous avons admiré la précision, la clarté et la pénétration de son esprit.

Il a bien voulu accepter de juger ce travail, nous sommes heureuse de lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FLANDRIN

Chef de Service du Pavillon Moidieu (Médecine)
du Centre Hospitalier Régional de Grenoble.

Il nous a initiée à l'histologie et a définitivement orienté notre carrière. Pour ceci et pour la confiance qu'il nous a toujours manifestée, nous lui sommes d'une très grande reconnaissance.

Nous avons regretté de n'avoir pu faire un semestre dans son service hospitalier où son sens clinique et ses qualités humaines sont toujours si appréciées.

Qu'il trouve ici, le témoignage de notre respectueuse et affectueuse gratitude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de GRENOBLE

Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé	DUGOIS
Monsieur le Docteur	CHATARD
Monsieur le Professeur	GRANDMAISON
Monsieur le Docteur	DESCHAMPS
Monsieur le Professeur Agrégé	PIAGET
Monsieur le Docteur	CAINE
Monsieur le Professeur	ROGET
Monsieur le Docteur	BEAUDOING
Monsieur le Professeur Agrégé	FAU
Monsieur le Docteur	CHATEAU
Monsieur le Professeur	BONNIOT
Monsieur le Professeur Agrégé	BARRIE
Monsieur le Professeur	CABANAC
Monsieur le Docteur	MAITREROBERT

A nos Maîtres de l'ECOLE DE MEDECINE

Nous leur exprimons notre respectueuse reconnaissance pour leur enseignement.

A nos Conférenciers d'EXTERNAT

Monsieur le Docteur FOUILLET

Monsieur le Docteur ROBERT

Monsieur le Docteur BUTTEL

A Mademoiselle PETAT

A Mademoiselle RAMEAUX

En remerciement de tous les perfectionnements techniques qu'elles nous ont enseigné avec tant d'art et de douceur.

A Madame LEGER

A Madame BUISSON

A Madame NICOLAS

En remerciement de son aide intelligente et dévouée.

Nous tenons particulièrement à remercier le Personnel de la Bibliothèque de l'Ecole de Médecine de Grenoble qui nous a apporté une aide très précieuse dans notre travail de Bibliographie.

I N T R O D U C T I O N

L'absorption du fer a suscité un très grand nombre de travaux. On conçoit que la compréhension de ce premier temps du métabolisme du fer, d'importance majeure, ait soulevé tant d'intérêt. Malgré la diversité des méthodes employées, que nous envisagerons plus loin, de nombreuses questions sont restées, jusqu'ici, sans réponse, en particulier celles concernant la régulation de cette absorption.

La lecture des nombreux travaux auxquels il est fait allusion nous fait apparaître que les méthodes histochimiques (morphologiques) n'ont pratiquement jamais été sollicitées pour éclaircir ce problème.

Bien qu'elles n'aient, aucunement, la prétention d'amener des réponses définitives, ainsi que nous avons pu nous en persuader en étudiant les résultats de l'expérimentation faite à l'Institut Pasteur de Lyon, elles n'en ont pas moins un intérêt très grand, et, à notre avis, méritent d'être largement utilisées dans l'étude expérimentale de l'absorption du fer.

L E S B E S O I N S P H Y S I O L O G I Q U E S

E N F E R

Avant d'envisager le problème de l'absorption du fer, il est intéressant de rappeler les besoins de l'organisme en fer, ce qui, indirectement, peut donner de l'importance aux phénomènes de l'absorption.

Les besoins physiologiques en fer de l'organisme ont été recherchés par différentes méthodes qui seront envisagées plus loin. Les divers auteurs (3-I0-I8-29-41-45-48-51-83) qui ont étudié la question s'accordent pour penser que l'homme adulte sain n'a besoin que de compenser ses pertes journalières pour maintenir sa balance positive en fer. La préparation d'aliments radioactifs a permis une évaluation plus exacte et, surtout, plus physiologique de l'absorption.

L'excrétion journalière de l'homme adulte sain est estimée être de 0,2 à 1 milligramme par jour. L'absorption, à partir d'un régime alimentaire normal, est évaluée à I2 % par les méthodes de balances, mais actuellement, on retient plutôt les chiffres de 5 à I0 % obtenus par les méthodes isotopiques. Donc, pour qu'un homme adulte sain puisse pourvoir à ses besoins, un régime alimentaire contenant de I2 à I5 milligrammes est suffisant pour lui fournir, effectivement, de 0,6 à I,5 milligramme de fer.

Mais il n'en est pas de même pour la femme, en période génitale active. En effet, la perte sanguine menstruelle représente une perte de 30 milligrammes de fer pour l'organisme.

Répartie sur le mois, cela équivaut à une perte journalière supplémentaire de I milligramme (14-29-41). Ainsi, les besoins journaliers de la femme réglée sont approximativement doubles de ceux de l'homme. Elle se trouve donc dans un état précaire d'équilibre martial -(48).

Le métabolisme du fer au cours de la gestation est également un problème d'intérêt, qui a été étudié par divers auteurs (14-41-60) : les besoins en fer sont nettement augmentés dans cette circonstance. En effet, la mère devra pourvoir au développement du foetus et du placenta, et à l'augmentation de la masse des globules rouges circulant. Par ailleurs, l'hémorragie de la délivrance représentera une perte supplémentaire. L'aménorrhée de la grossesse épargnera, cependant, à la mère une perte de 250 à 300 milligrammes de fer. Les besoins physiologiques de la femme enceinte représentent donc une moyenne de 3,8 milligrammes par jour (3-29-41). Mais ces besoins supplémentaires ne sont pas régulièrement répartis au cours de la gestation. OSSIPOVSKI (60), par des épreuves de surcharge orale, montre une augmentation de l'absorption martiale d'autant plus importante qu'on s'approche du terme de la grossesse. Cette élévation de l'absorption ne suffit pas pour faire face aux besoins, aussi la mère prélève-t-elle encore du fer au niveau de ses stocks. On conçoit l'instabilité de l'équilibre martial au cours de la gestation.

De nombreux auteurs se sont penchés sur le problème de l'absorption au cours de la croissance (3-14-20-29-86). Les expériences de GARBY et SJOLIN (20), et de SCHULTZ et SMITH (71), montrent que l'absorption du fer chez le nourrisson de moins de 3 mois, tombe approximativement de 80 % -(premier mois)- à 30 % à l'âge de trois mois. Leurs mesures sont faites sur des nourrissons recevant, en plus de leur nourriture lactée normale,

une dose test de fer à laquelle est incorporé du fer radioactif. Ces deux derniers auteurs constatent également que l'absorption diminue nettement avec l'âge, surtout après deux ans. De plus, à partir du lait, ils mettent en évidence une absorption plus efficace du fer au cours de la première enfance que durant le reste de la vie. Signalons, par ailleurs, que la rétention de fer du lait humain est pratiquement double de celle du lait de vache (52 bis). Les résultats des auteurs précités ne concordent pas avec ceux de OETTINGER et ses collaborateurs (59) qui trouvent un taux d'absorption de 3,2 à 8, 2 % pour les nourrissons de moins de trois mois. Mais ces nourrissons reçurent du fer marqué sans nourriture.

Ces différences sont difficiles à expliquer. L'excrétion du fer est-elle supérieure à cet âge, les techniques employées sont-elles comparables ? - Ces questions sont soulevées dans l'article. (86) - Il est effectivement possible que l'absorption du fer donné avec des aliments ne représente pas l'absorption du fer contenu dans ces aliments. On est cependant surpris des résultats d'OETTINGER, obtenus chez des animaux en croissance, et qui sont inférieurs à ceux trouvés chez l'adulte.

En conclusion, les divers auteurs s'accordent pour admettre que le régime alimentaire doit contenir journellement :

- I milligramme/par kg pour les nourrissons,
- 0,6 milligramme/par kg pour les enfants,
- I0 milligrammes pour l'homme,
- 12 milligrammes pour la femme,
- I5 à 20 milligrammes pour la femme enceinte.

L E S M E T H O D E S d' I N V E S T I G A T I O N D E l' A B S O R P T I O N

Nous nous proposons de rappeler les différentes méthodes utilisées depuis I930, environ, en examinant leur principe, sans entrer dans les détails techniques. Nous renvoyons, pour plus amples renseignements, aux différents auteurs mentionnés ci-dessous. Une critique récente et détaillée de ces méthodes a été faite par JOSEPHS (37).

Les premières évaluations de l'absorption ont été faites par la méthode des Balances Chimiques. Elle repose sur le fait que l'excrétion digestive du fer est pratiquement nulle. Ainsi l'absorption est représentée par la différence entre le fer total ingéré et le fer dosé dans les fécès. Ces taux de fer sont calculés par analyse chimique. Cette méthode ne donne pas des résultats très rigoureux, surtout pour des taux faibles d' absorption. Du fait, de l'abondance des sels minéraux, de nombreuses difficultés techniques aboutissent à des erreurs surajoutées. Toutefois, elle présente des avantages certains en permettant des expériences à long terme avec des doses répétées chez le même sujet.

Puis, en I940, l'introduction du fer radioactif a donné un nouvel essor au problème de la mesure de l'absorption du fer. La quantité de fer radioactif utilisée pour la synthèse de l'hémoglobine, après administration buccale ou intraveineuse, fut considérée alors comme le seul reflet de l'absorption du fer.

Cela suppose que tout le fer, véhiculé par le plasma sanguin, est utilisé à la formation de l'hémoglobine. Pour déduire de ce taux d'utilisation, le taux d'absorption du fer, la connaissance du volume sanguin est nécessaire. Par ailleurs, dans certains états pathologiques, l'utilisation du fer plasmatique pour la synthèse de l'hémoglobine peut être mise en défaut.

En raison de ces imprécisions, SAYLOR et FINCH (70) ont préconisé <u>la méthode des doubles isotopes</u> qui présente une nette supériorité. Elle consiste à administrer simultanément, du Fe^{59}, par voie intraveineuse, et du Fe^{55} par voie buccale. L'activité sanguine de l'isotope intraveineux permet de calculer un coefficient d'utilisation. Le taux d'absorption du fer est, alors, fourni par la formule donnée par PIRZIO-BIROLI (64).

$$\% \text{ d'absorption} = 100 \times \frac{\text{Activité } Fe^{oral} \text{ ds sang} \times \frac{\text{activité } Fe^{iv}}{\text{act. } Fe^{iv} \text{ ds sang}}}{\text{Activité du } Fe^{oral} \text{ ingéré.}}$$

Cette méthode permet de faire des mesures comparatives entre deux préparations différentes, l'une marquée avec l'isotope Fe^{59} et l'autre avec l'isotope Fe^{55}. La comparaison peut être également faite, dans des conditions expérimentales différentes.

Aucune de ces méthodes n'est entièrement satisfaisante et les premiers auteurs ont été remis à l'honneur.
<u>La méthode des Balances Radioactives</u> (63) permet de connaitre le taux d'absorption du fer, en faisant la différence entre la radioactivité totale ingérée et la radioactivité trouvée dans les fécès. Cette méthode reste laborieuse, mais permet des expériences à long terme et donne de bons résultats. L'introduction des aliments marqués donna un nouvel essor à cette

technique (13-48-76-83). Ces aliments ont été obtenus en faisant pousser des végétaux dans des solutions nutritives qui renfermaient l'isotope ou en injectant à des animaux l'isotope en question et en utilisant leurs organes pour la consommation.

Puis la méthode des doubles isotopes fut perfectionnée et donna naissance à la méthode des courbes de post-absorption du fer sérique (25-31-32-33). On fait la différence entre le taux d'absorption et d'utilisation. Cette méthode permet, ainsi, de faire l'évaluation de la cinétique de l'absorption du fer.

Récemment, FIELD (I7) créa une nouvelle technique de mesure de l'absorption. Il mesure la radioactivité totale de l'organisme, avant et après administration de fer radioactif. Les animaux sont fortement immobilisés dans différentes positions pour éviter l'addition des coups due aux variations de position. La radioactivité est également mesurée sur différents échantillons de sang. Ainsi, par ce procédé, il nous est possible d'évaluer, outre le taux d'absorption, le fer de réserve. Nous voyons évidemment que ces mesures se limitent, actuellement, au domaine expérimental.

D O N N E E S A C T U E L L E S

S U R L' A B S O R P T I O N D U F E R

Le problème de l'absorption du fer présente des intérêts divers, en particulier, le fait que l'excrétion digestive du fer est pratiquement négligeable chez l'homme, implique des mécanismes régulateurs.

La quantité totale du fer contenu dans l'organisme est évaluée entre 3 et 5 grammes. Schématiquement, la répartition de ce fer se fait de la façon suivante : 55 % sont incorporés dans l'hémoglobine circulante, I0 à 20 % dans la myoglobine et le reste dans les territoires de réserve ou sous forme d'enzymes respiratoires (51).

L'excrétion journalière du fer, mesurée par les différentes méthodes radioactives, est estimée de 0,2 à 1 milligramme par jour, chez l'homme adulte sain (I0-41-48). Elle est représentée par l'excrétion biliaire et urinaire, la desquamation de l'épithélium intestinal , la transpiration, la chute des phanères et la desquamation épidermique.

La destruction journalière des globules rouges libère 20 milligrammes de fer qui sont remis en circuit. Comme un régime alimentaire courant fournit, par jour, de I2 à I5 milligrammes de fer (48), la quantité totale de fer est maintenue relativement constante par l'absorption qui s'adapte aux besoins de l'organisme.

I) - LES LIEUX DE L'ABSORPTION

Tout le tube digestif, ou seulement une de ses zones, sont-ils capables d'absorber du fer ? De nombreux auteurs ont étudié ce problème. Il en ressort que le duodénum est le lieu principal d'absorption (26-41-65). Toutefois, des expériences de fistule digestive ont montré que l'absorption pouvait avoir lieu dans les parties plus distales de l'intestin grêle (14-51). Mais, elle ne serait que de 50 % au maximum de l'absorption, quand la dose est donnée par voie buccale. Après administration de fer radioactif, des histoautoradiographies ont montré que la quantité de fer diminue progressivement du pylore vers le jéjunum proximal (15). WACK et WYAT (80) ont montré, qu'en provoquant une déplétion des réserves en fer de l'organisme, l'aire duodénale, qui est la zone d'absorption préférentielle, dans les conditions normales, s'étend progressivement vers la zone inférieure du tractus intestinal. De même, l'administration rectale d'un sel de fer aboutit à un certain degré d'absorption (14). Cette opinion est controversée et HEMMELER (36) montre qu'il n'y a pas d'élévation de la sidérémie après instillation dans l'orifice d'une fistule iléo-coecale. Quant au fer détecté dans l'estomac, pour certains auteurs il s'agirait plutôt d'un fer d'excrétion que d'absorption: PALMIERI et GIACCA (61) mettent en évidence, dans le suc gastrique, une augmentation très marquée du fer après administration de celui-ci par voie intraveineuse, alors qu'elle n'est que modérée lorsque l'administration est orale. D'ailleurs, certains auteurs (85) trouvent une absorption normale du fer chez les gastrectomisés; leur déficience en fer ne serait due qu'à un défaut d'utilisation ou à des pertes sanguines occultes. Mais, VAHLQUIST (78) relève une augmentation du fer sérique, en introduisant du lactate de fer par sonde gastrique, chez des lapins dont le pylore avait été préalablement ligaturé. Il obtint des résultats identiques chez l'homme, en comprinant le pylore

à l'aide d'un ballonnet placé, en regard, sur la région abdominale.

En somme, si l'accord n'est pas réalisé sur la possibilité d'absorption de ces différentes régions, tous les auteurs s'entendent pour affirmer que le duodénum est la région maximale de l'absorption du fer.

Une fois que le fer a franchi la barrière intestinale, on peut se demander si ce fer sera ultérieurement véhiculé par le courant sanguin ou lymphatique. Pour GILLMAN (21), les lymphatiques tiennent un rôle prédominant dans le transport du fer absorbé par l'intestin, mais la majorité des auteurs est d'une opinion opposée (16-29-49-54-62-68) : les lymphatiques ne jouent aucun rôle dans l'abosrption et le transport du fer. EVERETT (16) considère que la petite quantité de fer qui atteint les lymphatiques est consécutive à l'absorption sanguine. En effet, la détection du fer dans le sang précède celle de la lymphe. Il montre aussi que l'injection sous-cutanée de chlorure de fer est suivie d'une mobilisation par voie sanguine surtout, mais que le fer injecté sous forme de fer sérique passe presqu'exclusivement par voie lymphatique.

II) - LES FACTEURS DE L'ABSORPTION DU FER

a/ - La dose de fer influence l'absorption. Tous les auteurs (10-29-51) constatent que la quantité totale de fer absorbée dépend de la dose administrée. Lorsqu'on augmente la dose de fer, l'absorption augmente, mais de façon non proportionnelle, et on aboutit même à un arrêt de l'absorption lorsque la dose est nettement extra-physiologique. Cette constatation fut à l'origine du concept du "Bloc muqueux" de GRANICK . En somme, un individu absorbe proportionnellement plus de fer à partir d'une faible dose, qu'à partir d'une dose élevée.

b/ - Influence de la forme réduite : Les premières expérimentations se sont faites avec des solutions de fer inorganique. Les différents auteurs constatèrent une absorption plus efficace avec le fer ferreux, divalent, qu'avec le fer ferrique, trivalent. (3-4-8-I0-14-26-29-51-65). Ils pensent, en effet, que la forme ferrique doit toujours être réduite, avant l'absorption. BROWN (8), dans ses expériences de "blocs provoqués" constate également une efficacité moindre du chlorure ferrique par rapport au sulfate ferreux. Ce caractère n'a pas été relevé dès le début, car certains animaux sont capables de bien absorber les sels ferriques (cobaye-chien) (14-21). Ces espèces d'animaux possèdent probablement un mécanisme efficace qui leur permet de réduire le fer.

Les études ont été poursuivies sur le fer alimentaire qui se trouve principalement à l'état ferrique, sous forme de complexes à liaison plus ou moins lâche. Pour que ce fer soit assimilable, l'intervention de mécanismes réducteurs doit avoir lieu pour le libérer à l'état d'ions ferreux.

Ainsi, l'absorption duodénale du fer dépendrait de la quantité d'ions ferreux mis à sa disposition par des mécanismes réducteurs qui peuvent être, soit d'origine locale, soit d'origine alimentaire.

Certains facteurs alimentaires interviennent pour favoriser ou inhiber l'absorption du fer, en modifiant sa forme ou sa solubilité dans la lumière du tractus intestinal.

Le rôle de l'acide ascorbique a été étudié par de nombreux auteurs (3-4-6-27-35-40-42-43-46-47-66-67-76-84). L'opinion générale conclut que l'acide ascorbique augmente l'absorption du fer, surtout sous sa forme ferrique. Cette activité semble due à son pouvoir réducteur. Il agirait, en réduisant le fer ferrique à l'état d'ions ferreux

et empêcherait l'oxydation du fer déjà présent sous la forme ferreuse (6-46). L'expérience de PRINA et BARBIERI (66) est fort démonstrative. L'administration de sulfate ferreux aux chiens, par voie orale, permet une augmentation de 30 % du fer sérique lorsqu'on y adjoint de la vitamine C. Mais, si celle-ci est injectée par voie intraveineuse, l'absorption du fer ingéré n'est plus favorisée. Par ailleurs, certains auteurs (35-43-84) font ressortir l'importance du contenu en vitamine C de la paroi intestinale, qui interviendrait dans la mobilisation du fer lié, et, par là, favoriserait l'absorption du fer. L'expérience de BRADING et CANTRILL (6) semble mettre en évidence, en plus, une activité spécifique de l'acide ascorbique. Chez des rats recevant du fer ferreux, ils mettent, en effet, en évidence une augmentation de l'absorption. Les expériences de GREENBERG et RINEHART (27) confirment, avec des singes scorbutiques, cette hypothèse. L'effet de l'acide ascorbique serait renforcé par la vitamine E (28).

L'inosine ou hypoxanthine riboside aurait un effet similaire sur l'absorption du fer, et l'augmenterait de 50 à 100 % (11). Ce corps possède une chaine dérivant du ribose, assez voisine de l'acide ascorbique, qui lui confère probablement cette propriété.

D'autres corps réducteurs, possédant un radical sulfhydrile, libérés par hydrolyse au cours de la digestion, favorisent également l'absorption (29). Signalons entre autres, la cystéine (3).

c/ - Influence du Ph : Comme la libération d'ions ferreux doit précéder le phénomène d'absorption, de nombreux auteurs ont pensé que Ph du milieu, dans la lumière digestive, devait intervenir, grâce en particulier à l'acidité gastrique.

La concentration en acide chlorhydrique du suc gastrique serait importante, en abaissant son Ph (5-29). C'est par son action stimulante sur la secrétion gastrique que LUCKSCH (42) expliquerait l'action de la vitamine C. Cet acide chlorhydrique aurait pour effet de favoriser l'ionisation du fer sous forme ferreuse, et ainsi, augmenterait la quantité du fer apte à être absorbée dans la lumière duodénale. Cette hypothèse semblait, au début, confirmée par la clinique. En effet, une anémie discrète avec déficience en fer est souvent détectée dans l'hypochlorhydrie ou l'achlorhydrie. Mais des expériences récentes, au fer radioactif, semblent montrer que ces malades absorbent efficacement le fer alimentaire. De plus, l'adjonction d'acide chlorhydrique au régime n'améliore pas l'assimilation (48-50-51).

Des expériences de fistule gastrique (24-25) mettent en évidence l'absence de relation entre l'acidité gastrique et l'absorption du fer.

Des bilans pratiqués chez des malades ayant subi une gastrectomie partielle révèlent que l'absorption est supérieure à la normale, bien que le taux d'hémoglobine demeure abaissé (85). Ainsi, le développement d'une déficience en fer, chez ces malades, semble dû à un défaut d'utilisation du fer, et non à une diminution d'absorption. A signaler, cependant, que cette déficience a été attribuée par certains (87), à une altération de la capacité fonctionnelle du tractus gastro-intestinal.

En somme, le rôle de l'acidité gastrique est fort discuté.

d/ - Les inhibiteurs de l'absorption : Certains corps bien étudiés, tels que les phosphates et les phytates inhibent l'absorption du fer (3-5-10-13-14-29-51). Ils forment des complexes

insolubles et indissociables avec le fer ferrique alimentaire. Inversement, un régime dépourvu de phosphate (34) provoque une surcharge de fer chez le rat. De même, des cytosidéroses peuvent se voir chez l'homme. Le cas des Bantous d'Afrique du Sud est bien connu (14). Cette peuplade a un régime surtout à base de farine de maïs, très pauvre en phosphates, et de plus, la cuisson de leur nourriture est effectuée dans des récipients en fer, durant de nombreuses heures. Le calcium agit en sens inverse, en se substituant à la place du fer dans les complexes formés avec les phosphates et les phytates, annulant ainsi leur effet inhibiteur (1-19 29-32). Mais, GUBLER (29) relève cet effet favorable, seulement pour des quantités modérées de calcium. Il trouve une absorption inhibée lorsque les doses de calcium sont excessives.

Par ailleurs, BOVO et GHIOTTO (5) signalent que les phosphates élèvent le Ph, ce qui pourrait représenter une autre explication possible de leur action dépressive sur le métabolisme du fer.

e/- Autres facteurs : D'autres substances semblent présenter un effet sur l'absorption du fer.

La pyridoxine inhiberait l'absorption (29) et le cobalt (4-83) et le cuivre (29-83) la favoriseraient, de même que le molybdène (52 bis).

Quelques secrétions digestives ont été étudiées. Le mucus, la pepsine et les sels biliaires semblent favoriser l'absorption du fer (5-14), PIRZIO-BIROLI cité par CALLENDER (IO), montra que le suc duodénal de souris surchargées en fer diminuait l'absorption chez des souris normales. Mais, inversement, il n'a pas obtenu d'élévation avec du suc duodénal de souris déficientes en fer. Des expériences intéressantes ont été faites pour mettre

en évidence le rôle du pancréas exocrine (88). La ligature du canal pancréatique, entrainant l'atrophie du pancréas acineux, aboutit à une cytosidérose hépatique. La contre-expérience montre qu'en donnant à des chiens, à canal pancréatique lié, du pancréas cru, le taux du fer hépatique demeure normal. Des résultats identiques ont été obtenus, en traitant des rats à l'éthionine qui provoque une destruction pancréatique. Les divers auteurs accordent, donc, un rôle dans l'absorption au pancréas exocrine, mais le mécanisme de cette action demeure inexpliqué.

La tension d'oxygène de l'atmosphère interviendrait également dans l'absorption du fer (74). Une basse tension d'oxygène augmenterait cette absorption, et inversement. Ceci est en faveur d'un processus cellulaire actif, et non d'une simple diffusion.

Il est évident que toutes les affections qui accélèrent le transit ou affectent la muqueuse intestinale entravent l'absorption du fer (4-29-51-63).

Les influences hormonales [Hypophysaire (44) et thyroidienne (63)] ou psychiques (25) ne paraissent pas évidentes.

Deux facteurs importants dans l'absorption du fer seront discutés plus loin à propos de sa régulation : <u>l'activité érythropoïétique de la moëlle</u> et <u>l'état des réserves du fer.</u>

*
* *

Ainsi nous voyons qu'un très grand nombre de facteurs peuvent être impliqués dans l'absorption du fer, d'où la difficulté d'étudier ce problème et d'en dégager un éventuel processus de régulation.

En tout cas, la composition du régime joue un rôle très important dans l'absorption du fer. La présence d'inhibiteurs signalés plus haut invite à rechercher un maximum d'absorption du fer thérapeutique en l'administrant à jeûn. Signalons, à ce propos, que le volume lui-même des aliments ingérés intervient également sur l'absorption. (29-63-83).

-=-=-=-=-=-

L A R E G U L A T I O N D E L'A B S O R P T I O N D U F E R

- LES DIFFERENTES HYPOTHESES -

Le concept de la régulation de l'absorption est relativement récent. On pensait que le maintien de la balance du fer se faisait par l'excrétion intestinale, comme la plupart des métaux qui sont absorbés sans discrimination. (29)

Puis, avec les mesures radioactives on confirma que l'excrétion du fer, sans être nulle, était négligeable (10-41-48). Ainsi, un mécanisme régulateur de l'absorption empêchant l'accumulation toxique du fer, devenait évident.

Les expériences de HAHN et de ses Collaborateurs (30), sur des chiens, rendus anémiques par des saignées répétées, sont à l'origine du concept du "bloc muqueux". Ils constatent une diminution de l'absorption d'une dose "test" de fer radioactif lorsque celle-ci est précédée, de plusieurs heures, par une dose orale de 100 milligrammes de fer inorganique. Ainsi, ils suggèrent qu'une sustance acceptrice, dans la cellule de la muqueuse intestinale, se sature de fer. Cette hypothèse fut reprise par GRANICK (26). Il démontre qu'en administrant du fer, par voie orale, on entraine une augmentation rapide du contenu de ferritine dans la partie supérieure de la muqueuse intestinale. Il pense que le fer divalent absorbé, après oxydation en fer ferrique, se combine avec une protéine, l'apoferritine, pour donner la ferritine. Lorsque cette apoferritine est saturée en ions ferriques, une ralation d'équilibre s'établit entre le fer ferreux contenu dans la cellule et la ferritine. L'absorption du fer est, alors, interrompue. Ces expériences montrent que cette "saturation phy-

siologique" ou "bloc muqueux" s'obtient en plusieurs heures (sept heures environ). Puis, en libérant ses hydroxydes de fer, la ferritine verra son taux s'abaisser et l'absorption pourra reprendre. Mais cette libération doit être accompagnée d'une nouvelle réduction des ions ferriques en ions ferreux pour que le transfert vers les globulines sanguines puisse se faire. Cette libération du fer à partir de la ferritine est beaucoup plus lente et demande plusieurs jours.

Ainsi, GRANICK place le mécanisme de régulation de l'absorption au niveau de la muqueuse intestinale, et, plus particulièrement de la ferritine, confirmant la "théorie du "bloc muqueux".

Cette hypothèse est restée longtemps à l'honneur (41) mais il y a beaucoup de raisons pour douter de sa valeur (3-8-10 13-20-29-51). De nombreux travaux ont tendance à considérer la ferritine, moins comme un régulateur de l'absorption, que comme une forme de stockage non toxique du fer dans la cellule (10).

Par ailleurs, dans certaines conditions pathologiques, on constate une absorption normale ou augmentée, malgré des surcharges en fer de l'organisme. C'est le cas de l'anémie de Biermer, l'anémie hémolytique et l'hémochromatose idiopathique (13-29-51). Cette "intelligence sélective" de l'intestin est également mise en défaut dans les cytosidéroses nutritionnelles, comme on le voit chez les Bantous d'Afrique du Sud.

Des expériences faites, chez le cobaye, par WOHLER et ses collaborateurs (82) montrent qu'une quantité élevée de ferritine contenue dans la muqueuse duodénale ne "bloque" pas l'absorption du fer. Avec une seule dose de 15 milligrammes de fer, ils obtiennent une élévation progressive, pendant 20 heures, de la ferritine contenue dans le duodénum. Cette quantité décroît,

alors, et revient à la normale en 40 heures environ. La détermination silmutanée du fer hépatique montre qu'une élévation se poursuit, jusqu'à la 40ème heure, révélant ainsi la continuation de l'absorption. Leurs expériences à long terme confirment cette idée. En effet, l'administration journalière de I5 milligrammes de fer ferreux pendant 28 jours, malgré des valeurs maximales de ferritine dans le duodénum, entraîne une élévation du fer hépatique jusqu'au I4ème jour. A partir de cette date il n'y a plus d'augmentation du fer hépatique bien qu'il n'y ait pas de diminution de la ferritine dans les cellules de la muqueuse intestinale.

D'autres auteurs (8) essayèrent de provoquer un "bloc" chez l'homme. Ils constatent qu'une dose de 2 à 4 milligrammes de fer par kilo de poids, donnée plusieurs heures avant une dose "test" de 5 milligrammes de sulfate ferreux, abaisse l'absorption du fer dans la plupart des cas, mais ne la bloque jamais complètement. Ils font ressortir que les circonstances de ces expérimentations ne sont pas physiologiques et que les doses de fer inorganique dépassent largement la quantité de fer présente dans l'alimentation. La quantité normale de fer alimentaire ne peut pas, en effet, produire un "bloc" de cette nature. Ainsi, ce phénomène non physiologique ne peut être considéré comme le mécanisme de contrôle de l'absorption du fer. Ces auteurs pensent que l'absorption n'est que le reflet de la résultante de divers facteurs mis en jeu, à savoir la forme du fer, l'importance de la dose administrée, la capacité et la motilité intestinale, l'état des réserves organiques en fer et l'activité érythropoïétique.

Ces deux derniers facteurs ont été étudiés (4-I0-5I-63-64). Les expériences de BOTHWELL, PIRZIO-BIROLI et FINCH (4) concernent différentes espèces d'animaux : rats, lapins et souris. Ils obtiennent un accroissement de l'activité érythropoïé-

tique par divers procédés, en pratiquant des injections de phénylhydrazine ou de méthyl-cellulose, des saignées, et en étudiant une souche de souris présentant une érythropoïèse accrue par sphérocytose héréditaire. Tous les résultats sont concordants et montrent que l'absorption du fer est proportionnelle à l'activité érythropoïétique. De même, l'effet d'une activité érythropoïétique abaissée, chez des animaux érythréniques, entraîne une réduction de l'absorption, Cette même équipe de chercheurs avec d'autres collaborateurs (63) trouve des résultats pratiquement identiques chez l'homme.

Ils constatent, par ailleurs, que l'état des réserves en fer de l'organisme intervient dans la régulation de l'absorption (4-10-51-64) : l'accroissement des réserves tend à faire diminuer l'absorption et inversement.

Mais ces facteurs ne sont pas les seuls à intervenir, la question de la transmission de leur effet à la muqueuse duodénale se pose. De nombreux auteurs (2-3-29-33-39-75) ont invoqué l'intervention de facteurs plasmatiques : dans le plasma, il existe une protéine (β_1 , globuline représentant 3 % des protéines plasmatiques) capable de se lier au fer : la transferrine. A une molécule de protéine, se lient deux molécules de fer, au maximum (29). Mais, la quantité de fer lié à cette β_1 globuline n'est pas constante, d'où la notion de coefficient de saturation. Le fer circulant ainsi dans le plasma est en perpétuel mouvement. Il provient de la muqueuse duodénale, et de là est déposé, soit dans la moëlle, soit dans les autres organes de réserve. Mais, par ailleurs, une partie de ce fer provient des lieux de réserve eux-mêmes. Les auteurs (31-32-33-75) constatent, dans la plupart des cas, que l'absorption est diminuée lorsque le fer plasmatique augmente et pensent que la transferrine peut être retenue comme un facteur de régulation.

Par ailleurs, KRANZ et ses collaborateurs (39) se sont demandé si l'érythropoïétique plasmatique ne serait pas, pour la muqueuse duodénale, l'agent de transmission de l'activité médullaire. En effet, les conditions expérimentales qui élèvent le taux d'érythropoïétine circulante, entrainent une augmentation de l'absorption. Mais, l'inverse n'est pas vrai : l'administration de plasma riche en érythropoïétine ou d'extrait de ces plasmas n'affecte pas le transport du fer à travers la muqueuse intestinale. Ce facteur n'agit donc pas directement sur l'absorption.

BEUTLER et BUTTERWIESER (2) font des expériences dans le même sens et recherchent, de plus, un éventuel facteur hormonal. Outre les injections de plasma relatées plus haut, ils essayèrent d'administrer à des souris normales, des extraits crus, de foie, de rate, de rein et de moëlle de rats mis dans différentes conditions expérimentales. Aucune stimulation ou dépression de l'absorption n'a pu être démontrée.

D'autres auteurs, ont pensé (2-6-80-8I-83) que l'absorption du fer pourrait être influencée par un système enzymatique. De nombreux enzymes, intervenant dans le métabolisme du fer, voient leur taux influencé dans un grand nombre d'états pathologiques. Pour GOLBERG et SMITH (23), dans la cellule, la balance entre les enzymes oxydants et réducteurs est le principal facteur intéressant le métabolisme du fer.

Ainsi, de nombreuses hypothèses ont été formulées à propos de la régulation de l'absorption du fer, mais son mécanisme intime demeure encore imprécis.

-=-=-=-=-=-

R A P P E L H I S T O L O G I Q U E

La surface intestinale qui entre en contact avec le chyle est rendue considérable, au niveau de l'intestin grêle, par l'existence de villosités, de valvules conniventes et de microvillosités.

Rappelons que le duodénum présente :

- une muqueuse ou couche des villosités, qui va de la lumière à la muscularis mucosae. Elle comprend les villosités qui seules nous intéresseront ici, la couche des glandes de Lieberkühn et la couche muqueuse des glandes de Brünner, pour le premier et le deuxième duodénum.

- une sous-muqueuse, qui renferme, ici, la couche sous-muqueuse des glandes de Brünner.

- une musculeuse avec ses deux couches, circulaire interne et longitudinale externe.

- une adventice.

L'épithélium de revêtement de la villosité est unistratifié et comprend des cellules dites " à plateau strié" ou entérocytes, des cellules muqueuses caliciformes, présentes surtout au fond des villosités et quelques cellules chromo-argentaffines. Les entérocytes qui sont apparemment les seuls impliqués dans l'absorption du fer, sont des cellules prismatiques qui présentent, à leur pôle apical, un "plateau strié". Il s'agit, en réalité, de microvillosités visibles au microscope électronique. Ils renferment un noyau ovoïde occupant la zone moyenne ou le

tiers basal de la cellule. Leur cytoplasme renferme un appareil de Golgi supranucléaire et un chondriome abondant, sus et sous nucléaire. Il est intéressant de relever l'abondance du chondriome sus-nucléaire, qui respecte une bande étroite apicale, sous le "plateau strié" où le cytoplasme apparaît homogène (79). Cet entérocyte présente une basophilie nettement plus marquée dans la région apicale.

Sous cet épithélium se trouve l'axe conjonctif de la villosité. Au sein d'une substance fondamentale semi-liquide qui contribue à faciliter les mouvements de la villosité, on trouve des fibres collagènes, peu nombreuses et très fines, et des fibres de réticuline en abondance. Cette importance des fibres de réticuline a suggéré à MAXIMOW une comparaison avec le tissu hémapopoïétique. Des cellules y sont parsemées, parmi lesquelles nous distinguons des éléments fixes ou fibrocytes et des éléments mobiles tels que des histocytes, des lymphocytes et des plasmocytes.

Une émanation de la muscularis mucosae, le muscle de Brücke dessine l'axe du squelette conjonctif. Ce dispositif musculaire lisse participe également, par sa contraction, aux mouvements de la villosité.

La vascularisation sanguine de la villosité est assurée par une artériole qui donne, au pied de la villosité, deux branches, l'une fonctionnelle, l'autre nutritive. La branche fonctionnelle va se terminer en un réseau capillaire contre la membrane basale. Ces capillaires marginaux, à endothélium fenêtré, recueilleront les éléments absorbés qui seront alors, véhiculés par le courant sanguin. Dès maintenant, nous pouvons signaler l'étroitesse des rapports entre la vascularisation et les entérocytes. A ces capillaires artériels font suite des

capillaires veineux qui seront drainés par une veinule axiale. La branche nutritive se jette directement dans la veinule par anastomose. Ce dispositif permet donc, en dehors des périodes digestives, de courcircuiter la villosité.

Le réseau lymphatique participe aux phénomènes d'absorption. Il est constitué, au départ, par un chylifère central borgne. Cette dilatation ampulaire nait dans la région apicale de la villosité et descend vers les glandes de Lieberkühn où il reçoit des canaux lymphatiques et formera ainsi, un réseau sous-glandulaire.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

M A T E R I E L E T T E C H N I Q U E

Plusieurs groupes totalisant 74 cobayes pesant de 500 à 600 grammes sont utilisés.

Le premier groupe est au régime normal. On sacrifie 9 animaux qui ont été soumis, ou non, au jeûne. Six autres animaux ingèrent après 24 heures de jeûne, I cc. d'un complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran, représentant 0,05 grammes de fer. Ils sont sacrifiés par paires, 2 heures, 3h., et 4 h. après cette ingestion.

Le deuxième groupe a son taux d'hémoglobine abaissé au-dessous de 35 %, par ponctions cardiaques répétées. Dix autres sont soumis au jeûne pendant 24 à 48 heures. Ils reçoivent tous la même dose de fer que le premier groupe, sous une forme identique, et sont sacrifiés, par paires, I heure, 2 h., 3h., 4h., et 5 heures après cette ingestion.

Le troisième groupe reçoit 2 cc. de la même préparation, par voie intrapéritonéale. Une série de 28 animaux, sans jeûne préalable, a été sacrifiée comme suit : cinq, 24 h., après l'injection, cinq, 48 h. après, deux, 72 heures après, deux, cinq jours après et quatorze, 7 jours après. Une autre série de dix animaux est soumise à 24 h. de jeûne et reçoit, par voie buccale, 0,05 gramme de fer sous la forme indiquée plus haut. Après cette ingestion ils sont sacrifiés : 2 cobayes après 3 heures, 4 cobayes après 4 heures et 4 cobayes après 5 heures.

Le quatrième groupe est soumis à un régime scorbutigène (orge + foin) et, au 25ème jour de ce régime, les cobayes sont sacrifiés. Sept le sont sans avoir subi de jeûne ni reçu de fer. Quatre autres animaux sont soumis au jeûne pendant 24 heures et sont sacrifiés, par paires, 3 h. et 4 h. après avoir ingéré du fer à la même dose et sous la même forme que celles indiquées plus haut.

Après le sacrifice, on prélève le duodénum entre deux ligatures. A l'aide d'une seringue à insuline montée sur une aiguille intradermique on injecte dans la lumière du liquide de Helly, et toute la pièce est plongée dans ce même fixateur. Au bout de deux heures environ les extrémités du boudin, ainsi obtenu, sont coupées avec une lame de rasoir pour permettre la libre circulation du liquide fixateur. La pièce est ainsi maintenue 24 heures dans le Helly. Après ce temps de fixation, on lave les pièces à l'eau courante pendant 24 heures. Les pièces passeront ensuite dans plusieurs bains d'alcool et de toluène, selon la technique usuelle, pour permettre l'inclusion en paraffine. Mais après le premier bain de toluène, la pièce étant suffisamment durcie, pour ne pas abimer les villosités on coupe le duodénum en deux, dans le sens de la longueur. Le foie et la rate sont également prélevés et fixés à l'aide du même liquide. Des empreintes de rate et des myélogrammes sont faits et fixés aux vapeurs de formol. Pour les cobayes ayant reçu du fer intrapéritonéal, on effectue des étalements de mésentère fixés au Helly.

Les coupes histologiques de 3 microns d'épaisseur, les empreintes et les étalements sont colorés au Bleu de Prusse. Les lames ne seront pas manipulées avec des pinces métalliques et seront placées pendant une heure dans le bain suivant préparé extemporanément :

C l H Sol. à 2 % dans H^2O distillée
Ferrocyanure Sol. à 2 % ds. H^2O "

Cette solution est également filtrée pour éviter toute impureté. Ensuite lavage à l'eau courante pendant 15 à 20 minutes. Après un rinçage à l'eau distillée, contre-coloration à la safranine à 0,5 %. Puis les lames déshydratées sont montées selon la technique usuelle.

-=-=-=-=-=-=-=-

R E S U L T A T S

E T U D E H I S T O L O G I Q U E

Animaux au régime normal (Ier groupe)

L'évaluation du fer médullaire (53) et splénique montre que ce régime n'entraine pas de sidéropénie.

Dans ces conditions, le fer duodénal ne se voit que dans les villosités, et exclusivement, dans leur tiers supérieur. Ce fer se trouve soit dans les cellules épithéliales, soit dans les cellules de l'axe conjonctif. Nous n'avons pas décelé de fer dans la zone des cryptes de Lieberkühn ni dans la sous-muqueuse.

Dans les entérocytes, de petites, mais nombreuses granulations de fer se voient dans la zone apicale des cellules. La zone des microvillosités ainsi que l'étroite bande cytoplasmique située sous le "plateau strié" en sont toujours dépourvues.

Ces granulations sus-nucléaires sont dans une région très basophile et très riche en chondriome, au dessus de l'appareil de Golgi. Ce dernier ne renferme jamais de granulation de fer. La région sous-nucléaire en est également dépourvue. Parfois, une fine poussière bleutée peut y être notée. L'étude des coupes transversales de l'épithélium permet de voir que les espaces intercellulaires ne renferment pas de fer. Aucun élément colorable au Bleu de Prusse n'est également décelé dans la membrane basale.

Dans l'axe conjonctif de la villosité, le fer est surtout situé dans les cellules histiocytaires. Il se trouve, ici, sous

forme de granulations isolées mais de taille nettement supérieure à celle des granulations des entérocytes. Ces grains peuvent former des amas, et souvent, de véritables boules. Dans le reste du cytoplasme on note une fine poussière bleutée qui coexiste, en général, avec les aspects précédents. La teinte de ces éléments varie du bleu franc au gris discrètement bleuâtre.

Ces histiocytes se situent soit au pied de l'épithélium de revêtement, soit dans l'axe de la villosité entre les nombreux éléments vasculaires. Parfois, certains seront vus dans l'épithélium lui-même, situés entre deux entérocytes. Cette position intra-épithéliale, exceptionnelle, ne se voit en général qu'au niveau des villosités les plus riches en fer intrahistiocytaire.

Par ailleurs, quelques grains de fer, isolés ou formant parfois entre eux des figures d'aspect moniliforme, peuvent se voir dans les cellules endothéliales des capillaires. Ils sont de la taille des granulations intraentérocytaires et sont rarement décelés dans l'endothélium du chylifère central.

Chez les animaux à jeûn, sacrifiés par paires, 2, 3 et 4 heures après ingestion de fer, les granulations sous-apicales sont fréquentes à la 2ème heure, très rares ou absentes à la 3ème. et 4ème. Dans aucun cas du fer sous-nucléaire n'a été trouvé.

Dans l'axe conjonctif, le fer est nettement marqué à la 3ème heure qui suit l'ingestion; il est au contraire rare ou absent à la 2ème et à la 4ème heure.

Animaux saignés (2ème groupe)
==========

La sidéropénie extrême de ces animaux est confirmée par le taux d'hémoglobine, par la diminution considérable et souvent, même, l'absence des sidéroblastes médullaires (55) et la disparition constante du fer de réserve médullaire et splénique (58).

Afin de se trouver dans les conditions les plus favorables à l'absorption du fer chez ces animaux sidéropéniques, nous leur avons fait ingérer une forte dose unique de fer (0,05 g) après 24 à 48 heures de jeûne.

On trouve alors dans les entérocytes le fer sous forme de granulations bleues uniquement dans la région supra-nucléaire, comme précédemment, respectant la zone de Golgi, et de fines poussières bleutées dans le cytoplasme sous-nucléaire surtout, mais aussi associées aux granulations apicales parfois.

La topographie et l'aspect des structures sus-décrites varient suivant le temps qui s'est écoulé depuis l'ingestion du fer.

Une heure après l'ingestion, on trouve déjà de fines granulations ferriques dans le cytoplasme supra-nucléaire de la cellule. Parfois, une poussière d'éléments encore plus fins y est visible. Quelques entérocytes renferment ces structures chez un cobaye, mais on en trouve assez fréquemment chez l'autre. Chez l'un des deux cobayes existait rarement une poussière sous-nucléaire.

Deux heures après l'administration du fer, la plupart des entérocytes de la moitié supérieure de la villosité, renferment de nombreuses et grosses granulations sous-apicales. Une fine poussière bleue est parfois associée à ces structures, parfois isolée, ou, plus rarement dans le cytoplasme sous-nucléaire.

A la troisième heure on retrouve autant de granulations apicales chez l'un des cobayes. Chez l'autre, on les observe moins souvent, mais une poussière bleutée est parfois visible. Le fer sous-nucléaire apparait encore assez rare.

A la quatrième heure on trouve encore très souvent des granulations apicales qui peuvent être associées à une teinte bleue du cytoplasme de cette région. Mais, pour la première fois, le fer sous-nucléaire est très abondant et très constant, sous forme d'une poussière dense. Les régions latéro-nucléaires peuvent être également colorées, et, parfois la cellule entière apparait diffusément bleutée.

A la cinquième heure les granulations supra-nucléaires deviennent netement moins abondantes que chez les cobayes précédents. On ne note parfois qu'une teinte bleue dans cette région. Sur la plupart des lames, seules les régions sous-nucléaires sont colorées en bleu, alors que les granulations apicales sont rares ou absentes.

Par cette méthode, chez ces animaux sidéropéniques, on ne met jamais en évidence le franchissement de la membrane basale.

Dans la partie apicale de l'axe conjonctif de la villosité, nous trouvons du fer, comme chez l'animal normal et dans les mêmes localisations, mais toujours en plus grande quantité. L'importance de ce fer histiocytaire est de même toujours plus marquée que chez l'animal saigné qui ne reçoit pas, en supplément, du fer par voie orale. La charge en fer est nettement plus abondante à la 2ème et à la 3ème heure qu'à la première. A la 4ème elle parait moins nette et l'est encore moins à la 5ème.

Parfois, on a trouvé des histiocytes en position intra-épithéliale, surtout 4 heures après ingestion, et dans les villosités où le fer de l'axe conjonctif était le plus abondant.

Animaux surchargés en fer (3ème groupe)
==========

La surcharge en fer provoquée par l'injection intrapé-

ritonéale d'une forte dose de fer est contrôlée par la très grande abondance du fer médullaire, splénique et hépatique.

Rarement, on observe dans les entérocytes, des granulations sous-apicales dont l'abondance est très variable. On a souvent remarqué ces granulations bien représentées dans les premiers jours qui suivent l'injection, chez les animaux sacrifiés sans jeûne préalable. Elles étaient très fines 5 h. après l'ingestion, chez deux cobayes qui reçurent en plus, après 24 heures de jeûne, du fer par voie orale. Dans ces conditions on n'a jamais vu de fer sous-nucléaire.

La charge en fer de l'axe conjonctif des villosités est bien plus importante que chez les animaux normaux. La localisation des cellules histiocytaires chargées en fer est strictement limitée au tiers apical de la villosité. Ces cellules ont un large cytoplasme arrondi dont les contours se moulent sur les éléments voisins, en particulier sur la paroi des capillaires sanguins. Elles présentent une coloration de fond gris-bleuté sur laquelle se détachent de grosses granulations bleu-foncé en forme de boule, plus ou moins nombreuses, accompagnées ou non de granulations plus fines de calibre variable. Malgré la concentration élevée, dans cette zone, des histiocytes, on arrive parfois à distinguer des cellules endothéliales des capillaires porteuses de petites granulations.

Par ailleurs, on rencontre insconstamment de très fines granulations ferriques, au niveau de cellules fixes d'allure fibroblastique. On trouve fréquemment des macrophages chargés de fer dans la couche des glandes de Lieberkühn et, plus encore, dans la sous-muqueuse et l'adventice. Ces macrophages ont une morphologie différente de celle des histiocytes situés au sommet de la villosité. Mais elle est assez proche de celle des macrophages du mésentère.

La surcharge de l'axe conjonctif prend des aspects différents suivant le temps écoulé depuis l'injection intrapéritonéale de fer. Déjà nette à la 24ème heure, elle est plus accentuée à 48 heures et persiste les jours suivants. Elle est moins marquée au 8ème jour (dernier jour d'observation) qu'au 2ème jour.

Certains histiocytes facilement reconnus par leur morphologie et leur charge en fer sont vus en position intraépithéliale.

Animaux scorbutiques (4ème groupe)

Chez les animaux sacrifiés sans jeûne préalable qui présentent des troubles hémorragiques confirmant ainsi l'état de carence, on note assez souvent des granulations ferriques sous-apicales dans les entérocytes.

Chez les cobayes soumis à 24 heures de jeûne et sacrifiés 3 et 4 heures après l'ingestion de fer, on voit, en plus, une poussière bleutée sous-nucléaire.

Dans les deux séries, le fer de l'axe conjonctif est nettement plus important que chez le cobaye normal.

-=-=-=-=-=-=-=-

D I S C U S S I O N

Le duodénum est la région maximale d'absorption (26-41-65) dans les conditions normales, nous nous sommes donc bornés à examiner cette région.

La technique de prélèvement a son importance : l'injection sous une faible pression, du liquide fixateur dans la lumière intestinale permet, en effet, une très bonne conservation des villosités; de même le choix du fixateur. Le liquide de Bouin, ne doit pas être utilisé pour le Bleu de Prusse puisque son acidité risque de déplacer le fer. Le formol neutre à IO % (9) est recommandé, mais la structure de la villosité étant avec lui mal conservée, il a été abandonné. Malgré les objections qui ont été faites (9), le liquide de Helly, excellent fixateur cytologique, a paru conserver le fer aussi bien que le formol.

La coloration du Bleu de Prusse, malgré sa sensibilité, ne met en évidence que le fer ferrique et présente donc des limites. Il est certain qu'une partie du fer échappe à l'observation, en particulier celui qui est sous forme ferreuse.

Le fer, dans tous les cas a été donné par voie orale ou intrapéritonéale, sous forme d'un complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran.

Chez l'animal normal, particulièrement, l'irrégularité de la représentation du fer rend nécessaire l'étude de nombreuses coupes et de grandes étendues de duodénum.

Dans la villosité intestinale, le fer occupe soit les entérocytes, soit l'axe conjonctif, mais seul le tiers apical de la villosité en est généralement porteur. Cette zone semble manifester une affinité presque sélective comme l'avait indiqué ROCCA DE VINALS (69). Ce n'est qu'au cours d'une absorption très active que le reste de la villosité peut être intéressé. Chez le cobaye normal, on ne voit pas de fer au niveau des glandes de Lieberkühn, ni dans les couches sous-jacentes. Mais ces zones peuvent présenter des macrophages renfermant du fer, en cas de surcharge.

Nous allons chercher maintenant à préciser la signification des deux localisations du fer dans la villosité.

LE FER INTRAEPITHELIAL, suivant les conditions expérimentales, est représenté soit par des poussières, soit par des granulations. Ceci a déjà été signalé par GILLMAN (21). Nous ne l'avons jamais décelé au niveau des microvillosités, ni dans la mince bande cytoplasmique homogène située sous le "plateau strié". Aucune trace de fer n'est visible dans les espaces intercellulaires ni dans la membrane basale. Lors du passage de cette membrane le fer revêt peut-être une forme chimique qui n'est plus décelable par cette coloration. Les granulations se trouvent toujours dans la région supra-nucléaire et respectent constamment la zone de Golgi et la région sous-nucléaire. Lorsqu'elles sont très nombreuses, elles peuvent, exceptionnellement, envahir les régions latéro-nucléaires. Ces granulations supra-nucléaires sont en rapport étroit avec le chondriome très abondant de cette zone. Ce rapport, ainsi que la coexistence de fer sous forme de poussières avec ces granulations évoquent un rôle éventuel du chondriome dans la transformation des granulations en poussières. Ils soulèvent, au moins, le problème de son rôle dans le métabolisme martial intracellulaire. Ce point semble actuellement confirmé par les études faites au microscope électronique (77). De même, la localisation de ces granulations

dans la zone la plus basophile de l'entérocyte soulève le problème des relations entre les acides ribonucléiques, éventuellement présents ici, et le métabolisme intracellulaire du fer ou de son substrat. Mais on ne peut interpréter cette basophilie, l'épreuve de Brachet à la ribonucléase n'ayant pas été faite.

Les poussières bleutées sont visibles dans certaines circonstances sur lesquelles nous reviendrons. On peut les observer alors dans la région supra-nucléaire, isolées ou, le plus souvent, associées aux granulations. Elles sont surtout abondantes dans la région sous-nucléaire qu'elles remplissent jusqu'à la membrane basale qu'elles ne pénètrent pas. On les voit également dans la zone de Golgi.

Les rapports de ce fer intraépithélial avec le processus de l'absorption sont évidemment une question d'importance. En augmentant, expérimentalement, cette absorption chez des animaux, nous avons espéré obtenir des images nettes, pouvoir ainsi éclaircir ce problème et évaluer dans une certaine mesure la cinétique du processus. Dans ce but, nous avons fait ingérer à des cobayes sidéropéniques de fortes doses de fer. L'examen du duodénum de ces animaux met en évidence, dans le pôle apical surtout de l'entérocyte, de riches éléments colorés au Bleu de Prusse. Il s'agit surtout de granulations apicales, mais éventuellement de poussières qui peuvent se trouver dans la région sous-nucléaire. Avant la quatrième heure, le fer se manifeste avant tout, sous forme de granulations apicales. A partir de la quatrième heure, il persiste sous cette forme, mais la région basale est très chargée en poussières. A la cinquième heure, le fer apical a pratiquement disparu alors que le fer sous-nucléaire est encore fréquent. La grande abondance des granulations apicales antérieures à la charge sous-nucléaire et la présence de ce fer sous-nucléaire, alors que les granulations apicales ont pratiquement

disparu, évoquent un phénomène d'accumulation apicale temporaire suivi de sa mobilisation. Ces observations ne sont pas conformes à celles de GILLMAN (21) qui note l'apparition d'une teinte bleue sous-nucléaire, avant celle des granulations apicales.

La succession et la topographie de ces deux formes de fer intraépithélial font penser qu'à chacune d'elles correspond une signification fonctionnelle: les granulations objectiveraient une forme de stockage momentané et les poussières une forme de mobilisation, en voie d'acheminement vers le sang. Le Bleu de Prusse objectivant assez bien les liens qui unissent ces 2 formes (73), on peut se demander si une interprétation chimique en serait possible, Les granulations correspondraient-elles à de l'hémosidérine et les poussières à de la ferritine? La microscopie électronique permettrait ici de résoudre le problème.

Chez l'animal normal, la passage intrépithélial du fer est difficile à saisir, probablement parce que les phénomènes d'absorption sont quantitativement beaucoup plus modestes. La fréquence des granulations apicales, même chez les animaux qui ne reçoivent du fer que par leur alimentation, l'existence exceptionnelle de poussières sous-nucléaires font penser cependant que ces phénomènes existent, mais sont moins faciles à saisir par notre technique. Cependant, chez l'animal normal, l'abondance des granulations sous-apicales 2 heures après ingestion et leur diminution ou leur disparition, 3 à 4 heures après, évoquent une utilisation de ce fer.

Chez l'animal surchargé en fer, après ingestion de fer, la discrétion des granulations n'est probablement que le reflet de phénomènes d'absorption encore moins marqués. - Cependant ces granulations sont parfois visibles.

Chez l'animal scorbutique, l'existence de granulations supra-nucléaires, et surtout, de poussières sous-nucléaires constatées 4 à 5 heures après l'ingestion, fait penser qu'à partir de la lumière duodénale, le franchissement par le fer de la muqueuse intestinale a également lieu ici. Ces images suggèrent que si l'absorption du fer est troublée par un défaut en vitamine C, cette perturbation n'a pas lieu au niveau de l'entérocyte.

LE FER DE L'AXE CONJONCTIF occupe avec prédilection le pôle apical de la villosité et nous l'avons vu surtout localisé dans les histiocytes. Les rapports de ces éléments avec les capillaires sanguins denses en cette région, sont évidents. Leur aspect général et la forme du fer qui y est inclus, les différencient des nombreux macrophages chargés de fer qui sont épars dans l'organisme (expériences de surcharge) (56).

Comme certains auteurs (21) l'ont fait remarquer le rôle des histiocytes semble très important. Chez l'animal sidéropénique soumis à un régime normal, on constate fréquemment du fer intrahistiocytaire. Malgré l'accélération de l'absorption, la persistance de ce stade prouve qu'au moins une partie du fer passe par cette cellule avant de parvenir au sang. Chez l'animal sidéropénique recevant du fer par voie orale, le fer intrahistiocytaire, peu représenté à la première heure, est plus abondant deux et trois heures après l'ingestion. Il apparait moins net à la quatrième et surtout à la cinquième heure. Nous avons ainsi, l'impression d'une surcharge progressive des cellules quand la vitesse des phénomènes d'absorption dépasse celle du passage du fer dans la circulation. Inversement, lorsque celui-ci est plus important, la surcharge s'atténue. Ces modifications, dans la charge de l'axe conjonctif, sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence chez l'animal normal recevant du fer par os. Cependant après l'absorption, elle est beaucoup plus marquée à la 3ème heure qu'à la 2ème ou à la

4ème. Jusqu'à la troisième heure, il semblerait s'agir d'une accumulation correspondant à l'absorption, suivie ensuite d'une résorption.

Une surcharge importante de l'axe conjonctif a été régulièrement observée chez l'animal privé d'acide ascorbique. Le comportement de cette cellule rappelle celui d'autres éléments réticulohistiocytaires de l'organisme où l'on avait observé une rétention de fer en l'absence de vitamine C (52). De nombreux auteurs ont souligné l'influence de cette vitamine sur l'absorption (3-4-6 27-35-40-42-43-46-47-66-67-76-84). Nous avons vu que son absence n'empêche pas l'absorption entérocytaire. Mais, il semble que sa carence entraine des perturbations fonctionnelles au niveau des histiocytes, en entravant la livraison au sang du fer qui s'y trouve accumulé.

Cet effet de carence en vitamine C soulève le problème de son mode d'action. Dans l'entérocyte, le fer trivalent devra subir une nouvelle réduction en fer divalent pour être véhiculé vers le sang. Or, CHEVREMONT (12) montre la richesse particulière en acide ascorbique des cellules histiocytaires par la coloration de Giroud et Leblond. Ainsi, une action directe de la vitamine C par son pouvoir réducteur pourrait être évoquée. Mais cet auteur souligne aussi l'importance de l'acide ascorbique sur l'action des ferments cellulaires en modifiant leur potentiel d'oxydo-réduction, et par là leur processus respiratoire (ce problème a été également soulevé par WACK et WYATT (81)). Par ailleurs, il signale également que la localisation de l'acide ascorbique sous forme de grains pourrait correspondre au chondriome. GOLDBERG (22) montre que l'incorporation du fer dans la protoporphyrine pour la formation de l'hème est due à une action enzymatique. Par ultrafiltration d'extraits d'érythrocytes, il sépare la fraction enzymatique de l'ultrafiltrat. Il constate que cet enzyme, ainsi isolé, ne possède

que 40 % de l'activité de l'extrait total. L'ultrafiltrat contient de l'acide déhydroascorbique, du glutathion et de l'ergothionine à la même concentration que les érythrocytes. Il démontre que l'ultrafiltrat exalte l'activité enzymatique et que chacune de ces substances prise isolément avec la même concentration, a un effet identique. Peut-être est-il permis de penser que l'activité enzymatique des cellules histiocytaires de la villosité intestinale bénéficie aussi de la présence de l'acide ascorbique ?

Les images observées dans le scorbut expérimental sont semblables à celles signalées par BASERGA et MARINONE (1 bis) au cours de l'injection d'antifolique au cobaye. Ici aussi, une surcharge villocitaire en fer très marquée est obtenue. Cependant, dans ces conditions, le reste de l'organisme ne présente aucune augmentation de son fer. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette carence modifie le fer qui se présenterait alors localement sous une forme non utilisable. A noter cependant, que l'antifolique provoque des troubles de maturation dans la série érythroblastique qui pourraient retentir sans doute sur l'absorption.

Une autre hypothèse vient à l'esprit. Si l'acide folique est nécessaire aux phénonènes histiocytaires de libération du fer, peut-être que, comme dans d'autres circonstances, c'est son produit de transformation métaboliquement actif, l'acide folinique, qui est en cause ici. Or, on sait que la transformation de l'acide folique en acide folinique nécessite la présence de vitamine C. On peut donc se demander , en fin de compte, si les expériences de carence en acide folique et de carence en acide ascorbique n'aboutissent pas en définitive, aux mêmes perturbations du métabolisme intracellulaire.

Les expériences de surcharge par injections intra-péritonéales de fortes doses de fer soulignent encore l'importance de cette cellule. Après l'injection, sa surcharge très rapide peut

la faire considérer comme le lieu de dépôt du fer injecté au même titre que les cellules réticulocytaires du reste de l'organisme(7).

Les différents résultats de cette expérimentation, contrairement à ceux de GILLMAN (21), ne semblent pas en accord avec la théorie du "bloc muqueux" de HAHN (30) et GRANICK (26). Elles évoquent, en effet, un processus primitif de charge cellulaire suivie de mobilisation vers le sang, plutôt qu'un blocage consécutif à la saturation progressive d'un substrat. La plupart des auteurs (3-8-10-13-20-29-51) n'acceptent d'ailleurs actuellement cette théorie du "bloc muqueux" qu'avec discrimination. En effet, malgré un taux très élevé de ferritine dans la muqueuse duodénale, le passage du fer continue à se faire, et l'absorption d'une dose orale n'influe que discrètement et temporairement sur celle d'une deuxième dose (82). Cette diminution de l'absorption, d'autant plus passagère que les besoins organiques sont plus élevés, suggère bien des phénomènes de saturation temporaire des cellules. Il est difficile de dire de quelles cellules il s'agit puisque les observations microscopiques dans les différentes expériences indiquent un phénomène d'accumulation dans l'entérocyte d'abord, puis dans la cellule histiocytaire. Seul, cependant, l'histiocyte semble pouvoir différer l'accès du fer au sang, l'entérocyte semblant accepter le fer quels que soient les besoins de l'organisme. Il est intéressant de confronter nos données morphologiques avec les travaux de HALBERG et SOLVELL (32). Ces auteurs observent dans l'absorption du fer, étudiée par le fer radioactif, deux périodes : une période précoce, apparaissant IO minutes après l'administration du fer et se poursuivant pendant 3 ou 4 heures, qui pourrait correspondre au stade épithélial du processus qui est précoce, et une période lente qui pourrait refléter le stade histiocytaire beaucoup plus long.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

R E S U M E E T C O N C L U S I O N S

L'étude du fer de la villosité duodénale du cobaye a été entreprise par des méthodes purement morphologiques et histochimiques.

L'examen de son comportement, dans différentes conditions expérimentales, montre qu'au cours de l'absorption, l'entérocyte est capable d'accumuler le fer sous forme de réserves supra-nucléaires. Celles-ci sont secondairement libérées et véhiculées par le sang après une étape dans la cellule histiocytaire de l'axe conjonctif. Cette dernière cellule peut se surcharger en fer et ne le livrer que progressivement au sang. Ainsi, est mis en évidence le rôle essentiel de cet élément dans la régulation de l'absorption. Ce rôle est confirmé par le scorbut expérimental où l'histiocyte, fonctionnellement altéré, livre difficilement le fer qui lui est parvenu aux capillaires sanguins, et par la sidéropénie provoquée où l'étape histiocytaire semble persister malgré l'élévation considérable des besoins organiques.

VU le Doyen :
H. HERMANN

Le Président de la Thèse :
Mr le Professeur CROIZAT

VU et permis d'imprimer
Lyon, le 27 Avril 1961

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSON (H.D.), MAC DONOUGH (K.B.), ELVEHJEM (C.A.)
Relation of the dietary calcium phosphorus ratio to iron assimilation; J. Lab. Clin. Med. 25 - 464- I940

1 - BASERGA (A) e MARINONE (G).
(bis) Su una modificazione meno nota del villo intestinale nell'intossicazione della cavia con acido 4-Amino-Pteroil - Glutammico. "IL FARMACO" 6 - I96 - Marzo-Aprile I951.

2 - BEUTLER (E) and BUTTENWIESER (E)
The régulation of iron absorption.I) A search for humoral factors. J. Lab. Méd. 55 - 274 - 280 - I960

3 - BOTHWELL (T.H.) and FINCH (CA)
The intestine in iron metabolism - Its role in normal and abnormal states. Am. J. of Digestive Diseases 2 N° 4 - I45 - I58 - I957.

4 - BOTHWELL (T.H.), PIRZIO-BIROLI (G) and FINCH (C.A.)
Iron absorption -I- Factors influencing absorption. J. Lab.Clin.Med - 51 - 24 -.I958

5 - BOVO (G) et GHIOTTO (G)
Sur l'influence que certains composants du suc gastrique ont sur l'ionisation in vitro du fer réduit. La Clinica Terapeutica - 9 - 217 - I955 (Ital)

6 - BRADING (I) and CANTRILL (S.A.)
The influence of ascorbic acid and of milk on the absorption of the therapeutic iron. The Med. J. of Australia II (15) - 520 - I959.

7 - BROWN (E.B.), DUBACH (R), SMITH (D), REYNAFARJE (C) and MOORE
Studies in iron transportation and metabolism -X- (C.V.)
Long-term iron overload in dogs. J. Lab. & Clin. Med. 50 - (6) - 862 - 893 - I957.

8 - BROWN (E.B.), DUBACH (R), and MOORE (C.V.)
Studies in iron transportation- XI - Critical analysis of mucosal block by large doses of inorganic iron in humain subjects J.of. Lab. and Clin. Med. 52 (3)- 335 - 355 - Sept.I958

9 - BUNTING (H)
Détection histochimique du fer dans les tissus. Stain. Tech. 24 - I09 - I948

I0 - CALLENDER (ST)
Iron absorption. Brit. Med. Bull. I5 (1) - 5 - I959

11 - CHENEY (B) and FINCH (C.A.)
Effect of Inosine on iron absorption in rats. Proceedings of the Soc. for Exp. Biology and Med. I03 - 37 - 38 - I960

12 - CHEVREMONT (M)
Notions de Cytologie et Histologie - Edit. DESOER - Liège - I06 - I09 - I956.

13 - CHODOS (R), ROSS (J), APT (L), POLLYCOVE (M) and HALKETT (J)
The absorption of radioiron labeled foods and iron salts in normal and iron-deficient subjects and in idiopathic Hemochromatosis. J. Clin. Invest. 36 (2) 314 - 326 - I957

14 - DREYFUS (J.C.) et SCHAPIRA (G)
Le fer - Biochimie - Physiologie - Pathologie - Expansion Scientifique Française - PARIS - I958.

I5 - ENDICOTT (K.M.), GILLMAN (T), BRECHER (G), NESS (A.T.), CLARKE (F.A.) and ADAMIK (E.R.)
A study of histochemical iron using tracer methods J.Lab. Med. 34 - 414 - I949.

I6 - EVERETT (N.B.), GARRET (W.E.) and SIMMONS (B.S)
Lymphatics in iron absorption and transport. Am. J. of Physiology I78 - 45 - 48 - July I954

I7 - FIELD (M), SEKI (M), MITCHELL (M) and CHALMERS (T)
Studies in iron absorption - I - Determination in rats by measurement of total body radioactivity. J. Lab. Clin. Med. 55 - 929 -935 - I960

I8 - FINCH (C.A.)
Body iron exchange in man. J. Of. Clin. Invest. 38 (I) - 392-396 - I959

I9 - FOY (H), KONDI (A) and AUSTIN (W.H)
Effect of dietary phytate on foecal absorption of radioactive ferric chloride. Nature - I83 (4662) - 69I - I959

20 - GARBY (L) and SJOLIN (S)
Absorption of labelled iron in infants less than three months old. Acta Paediat. 48 - Supp.II7 - 24-28 - I959

21 - GILLMAN (TH) and IVY (A.C.)
A histological study of the participation of the intestinal epithelium, the reticulo-endothelial system and the lymphatics in iron absorption and transport. Gastro-Entero. 9 - N°1 - I62-169 - Juillet I947

22 - GOLDBERG (A)
The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin; Importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione. Brit. J. Haematol. 5 I50 - I959

23 - GOLBERG (L) and SMITH (J.P.)
Changes associated with the accumulation of excessive amounts of iron in certain organs of the rat. Brit. J. Exp. Path. 39 - 59-73 - I958

24 - GRACE (W), DOIG (R) and WOLFF (H)
Absorption of iron from the gastrointestinal tract. J. of. Clin. Nutrition 2 - 162-167 - I954

25 - GRACE (W.J.) and DOIG (R.K)
Studies of absorption of iron from the gastrointestinal tract. Fédération Proceedings 13 - 59 - I954.

26 - GRANICK (S)
Ferritin - XI - Increase of the protein apoferritine in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the régulation of iron absorption - J. Biol. Chem. I64 - 737 - I946

27 - GREENBERG (L.D.) and RINEHART (J.F.)
Serum iron levels in rhesus monkeys with chronic vitamine C deficiency. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88 (7) 325-328 - March. I955

28 - GREENBERG (S.M.), TUCKER (R.G.), HEMING (A.E) and MATHUES (JK)
Iron absorption and metabolism. I - Interrelationship of ascorbic acid and vitamin E ; J. Nutrit. 63 (I) - I9-31 - I957

29 - GUBLER (C.J.)
Absorption and metabolism of iron. Science I23: 3186 87-90 - 20 January I956

30 - HAHN (P.F.), BALE (W.F.), ROSS (J.F.), BALFOUR (W.M.) and WHIPPLE (G.H.)
Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract. Influence of anemia, anoxia and antecedent feeding. Destruction in growing dogs. J. Exp. Med. 78 - I69-I943.

31 - HALLBERG (L) and SOLVELL (L)
Determination of the absorption rate of iron in man. Acta Medica Scandin. I68 - (Supp.358) - 3-I7 - I960

32 - HALLBERG (L) and SOLVELL (L)
Absorption of a single dose of iron in man. Acta Medica Scandin. I68 - (Supp.358) - I9-42 - I960.

33 - HALLBERG (L) and SOLVELL (L)
Iron absorption during constant intragastric infusion of iron in man. Acta Med. Scandin. I68 - (Supp. 358) 43-69 - I960

34 - HEGSTEDT (D.M.), FINCH (C.A.) and KINNEY (T.D.)
The influence of diet on iron absorption II - The interrelation of iron and phosphorus. J. Exp. Med. 90 I47 - I949.

35 - HEILMEYER (L)
Die Eisentherapic und ihre grundhagen. Leipzig I944

36 - HEMMELER (G)
Le métabolisme du fer. Masson . Paris - I952

37 - JOSEPHS (H.W.)
Absorption of iron as a problem in humain physiology Blood I3 I-49 - I958

38 - KINNEY (T.D.), HEGSTEDT (M.D.) and FINCH (C.A.)
Influence of diet on iron absorption. I - Pathology of iron excess. J. Exp. Med. 90 - I37-146 - I949

39 - KRANZ (S), GOLDWASSER (E) and JACOBSON (L.O)
Studies on erythropoiesis - XIV - The relationship of humoral stimulation to iron absorption. Blood I4 (6) 654 - I959

40 - LATTANZI (A)
Vitamine C recambio del ferro. Interhationale Zeitschreft für vitamin-forschung - XXI - 2/3 - 307-311 - I949

41 - LORTHOLARY (P)
Le fer en thérapeutique. La Vie Médicale II77-II85 Nov. I958

42 - LUCKSCH (F)
C-Vitamin und Magenfunktion. Wien Klin. Wchcshr 53 - 457-459 - I940

43 - MAHLO (A)
La vitamine C joue un grand rôle dans la transformation gastrique du fer en forme ferreuse. Firtschr. d. Therapie I4 - I75 - I938

44 - MARINONE (G) et MEDURI (D)
Influences hypophysaires sur le métabolisme du fer. Rev. d'Hématologie I2 (2) - I69-I9I - I957

45 - MOORE (C.V.)
The importance of nutritional factors in the pathogenis of iron déficiency anemia. The Am. J. of Clin. Nutrition 3 (I) - 3-10 Jan. Feb. I955

46 - MOORE (C.V.), ARROWSMITH (W.R.), WELCH (J) and MINNICH (V)
Studies on iron transportation and métabolism - IV - Observations in the absorption of iron from the gastrointestinal tract. J. Clin. Invest. I8 - 553 - I939

47 - MOORE (C.V.) et DUBACH (R)
Science - II6 - 527 - I952

48 - MOORE (C.V.) and DUBACH (R)
Metabolism and requierements of iron in the human. J. Am. med. As. I62 - I97-204 - I956.

49 - MOORE (C.V.), DUBACH (R), MINNICH (V) and ROBERTS (H.K.)
Absorption of ferrous and ferric radioactive iron by human subjects and by dogs. J. Clin. Invest. 23 - 755 I944

50 - MOORE (C.V.) and Coll.
J. Ame Diet. Ass. 334 - April I956

51 - MOORE (C.V.) and DUBACH (R)
Physiology of iron metabolism: Resorption, conservation, elimination and physiological iron losses. Eisenstoffwechsel p. 112 - Georg. Thieme Verlag - Stuttgart I959.

52 - MOURIQUAND (Cl)
Recherches cytologiques sur le rôle de la vitamine C dans l'utilisation du fer. Path. et Biol. 33 - 2209 I957

52 - MOURIQUAND (Cl) - Les anémies nutritionnelles du nourrisson -
(Bis) Pédiatrie - 9 (5) - I954

53 - MOURIQUAND (Cl) et EDEL (V)
Recherches sur les granulations de fer intracytoplasmiques dans les érythroblastes de la moelle osseuse du cobaye normal. C.R. Soc. Biol. I48 - I843 - I954

54 - MOURIQUAND (Cl) et EDEL (V)
Recherches histologiques sur l'absorption duodénale du fer chez le cobaye normal et chez le cobaye scorbutique C. R. des Séances de l'Académie des Sciences 246 I908 - I9II - 24 Mars I958.

55 - MOURIQUAND (Cl) et MULLER (M)
Comportement du fer dans la muqueuse duodénale du cobaye au cours de l'anémie expérimentale par hémorragie. C. R Soc. de Biol. 5 - 781-783 - Oct. I958

56 - MOURIQUAND (Cl) et MULLER (M)
Le fer duodénal chez le cobaye en surcharge ferrique C.R. des Séances de la Soc. de Biol. I53 (N°2) I808 I959.

57 - MOURIQUAND (Cl) et MULLER (M)
Le passage de l'épithélium duodénal par le fer ingéré: Etude expérimentale chez le cobaye anémique. C.R. des Séances de la Soc. Biol. I54 N° 2 - 352 - I960

58 - MOURIQUAND (Cl), SAINT PIERRE (G) et LOMBARD (M)
Recherches sur le fer médullaire, splénique ethépatique du cobaye au cours de l'anémie par hémorragie. C.R. Soc. Biol. I51 - 756 - I957

59 - OETTINGER (L), MILLS (W.B.) and HAHN (P.F.)
Iron absorption in premature and full-term infants. J. Pediat. 45 - 302 - I954

60 - OSSIPOVSKI (B)
Contribution à l'étude du métabolisme du fer - I - Le métabolisme du fer au cours de la grossesse. Semaine des Hôpitaux de Paris - 76 - 2999-3002 - Oct. I951.

61 - PALMIERI (A) et GIACCA (S)
Recherche sur la genèse du fer hémoglobinique dans le suc gastrique de l'homme.
Schweiz. Med. Wochenschrift 86 - N° 2 - 46-48 - I956

62 - PETERSON (R.E.) and MANN (J.D.)
Transport of radioactive iron in intestinal lymph. Am. J. Physiol. I69 - 763 - I952.

63 - PIRZIO-BIROLI (G), BOTHWELL (T.H) and FINCH (C.A.),SCATTLE, WASH -Iron absorption - II - The absorption of radio-irpn administered a standard meal in man. J. of Lab. and Clin. Med. 51 37-48 - Jan. June I958.

64 - PIRZIO-BIROLI (G) and FINCH (C.A.)
Iron absorption - III - The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject. J. Lab. Clin. Med. 55 - 216 - I960

65 - PRICE (A.H.), ERF (L) and BIERLY (J)
Absorption in man of radioactive iron FE (59) as ferrous sulfate measured electronically. J. AM. Med. Ass. I67 (13) - I612-1615 - I958

66 - PRINA (C) et BARBIERI (L)
Influenza della vitamine C sull'absorbimente del ferro. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 24 - 1312 - I948

67 - RAMSAY (W.N)
Determination of iron in blood plasma or serum Biochem. J. 53 - 227 - I953

68 - REIZENSTEIN (P.G.), CRONKITE (E.P.), MEYER (L.M.) and USENICK (E.A).
Lymphatics in intestinal absorption of vitamin B I2 and iron. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I05 - 233 - I960

69 - ROCA de VINALS (R) et ALONSO del CAMPO (E)
Démonstration histochimique de l'existence d'une barrière ferrique intestinale. Rev. Hémat. I2 - 635 - I957

70 - SAYLOR (L) and FINCH (C.A.)
Determination of iron absorption using two isotopes of iron - Am. J. Physiol. 172 - 372 - I953.

71 - SCHULTZ (J) and SMITH (N.J.)
Quantitative study of the absorption of iron salts in infants and children. J. Dis. Child. 95 (2) - I20-I25 I958.

72 - SCHULTZ (J) ans SMITH (N.J.)
Iron absorption in infants and children. Nutrition Reviews I6 - I70 - I958.

73 - SHODEN (A), GABRIO (B.W.) and FINCH (C.A.)
The relationship between ferritin and hemosiderin in rabits and man. J. of Biological Chemistry - 823-830 Feb. I953.

74 - SMITH (D.L.), BIERWAGEN (M.E.) and EARLY (T)
Effect of environmental oxygen tension on intestinal iron absorption. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94 (4) 7I0 - I957.

75 - SOLVELL (L)
Effect of iron and transferrin intravenously on iron absorption and turnover in man. Acta Medica Scandin. I68 - (Supp 358) - 71 - I04 - I960.

76 - STEINKAMP (R), DUBACH (R) and MOORE (C.V.)
Studies in iron transportation and metabolism - VIII- Absorption of radioiron from iron-enriched bread. Archives of Int. Med. 95-I8I - I955

77 - TAYLOR (J.J.)
An electron microscopic study of iron absorption in the white rat. Anatomical Record I36 - 289 - I960

78 - VAHLQUIST (B)
L'absorption du fer par l'intestin. Extrait des "Journées thérapeutiques de Paris" - Doin - I09 - I946

79 - VERNE (J)
Précis d'histologie. 4ème édit. Masson I956

80 - WACK (J.P.) and WYATT (J.P.)
Studies on ferrodynamics - I - Gastrointestinal absorption of Fe^{59} in the rat under differing dietary states. Arch. Path. 67 (3) - 237-242 - I959

81 - WACK (J.P.) and WYATT (J.P.)
Studies on ferrodynamics - II - The uptake and distribution of labeled Fe^{59} inexperimental infusional siderosis.
Arch. Path. 67 - (3) - 243 - I959

82 - WOHLER (F), HEILMEYER (L), ENRICH (D) und KANG (S.H.)
Zur funktion des ferritins bei der Eisenresorption. Arch. exp. Path. und Pharmakol. 230 - I07 - I957.

83 - WOODRUFF (C.W.)
Iron - Part I - Absorption and metabolism. Areview of recent contributions. Borden's rev. Nutrit. Res. 20 61-73 - I959

84 - ZILVA (SS)
La muqueuse intestinale et les principaux organes de réserve du fer, le foie, contiennent des quantités appréciables de Vitamine C; Biochem. J. 29 - I00 J. I935

85 - ZINGG (W), GREEN (PT) and THOMAS (E.J.)
Studies on iron absorption following partial gastrectomy Gastroenterology 36 (6) - 806 - I959

86 - Absorption of labeled iron in infants. Nutri. Rev. I7 - 328-330 - I959

87 - Iron deficiency anemia following partial gastrectomy. Nutri. Rev. I7 - 297 - 301 - I959

88 - The influence of the pancreas on iron absorption ; Nutri. Rev. I4 (I) - 22-23 - Jan. I956.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidêle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessu s de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leus enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes Confrères si j'y manque !

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION..... Page 1

LES BESOINS PHYSIOLOGIQUES EN FER..... " 2

LES METHODES DE L'INVESTIGATION DE L'ABSORPTION..... " 5

DONNEES ACTUELLES SUR L'ABSORPTION DU FER..... " 8

LA REGULATION DE L'ABSORPTION DU FER :
LES DIFFERENTES HYPOTHESES..... " I7

RAPPEL HISTOLOGIQUE ..... " 22

MATERIEL ET TECHNIQUE ..... " 25

RESULTATS - ETUDE HISTOLOGIQUE ..... " 28

DISCUSSION ..... " 34

CONCLUSION ..... " 42

BIBLIOGRAPHIE ..... " 43